

· 临床论著 ·

替诺福韦酯对照阿德福韦酯初治的中国慢性乙型肝炎患者48周的随机、双盲、对照研究

杨松¹ 邢卉春¹ 于岩岩² 曹建彪³ 陈良⁴ 陆伟⁵ 李旭⁶ 陈新月⁷ 杨永平⁸
汪茂荣⁹ 申保生¹⁰ 成军¹

【摘要】目的 明确国产替诺福韦酯治疗中国慢性乙型肝炎患者的疗效与安全性。**方法** 本研究采取多中心、随机、双盲、阳性对照的研究设计,选择阿德福韦酯为对照。研究的主要疗效指标为治疗48周HBV DNA < 20 IU/ml患者比率;另外,评价患者治疗48周HBV DNA下降水平、ALT复常率、HBsAg阴转及血清学转换率以及HBeAg阳性患者HBeAg阴转及血清学转换率。研究还评价替诺福韦酯与阿德福韦酯治疗组患者的不良事件的发生等情况。**结果** 共入组患者267例,其中替诺福韦酯治疗组(TDF组)141例,阿德福韦酯治疗组(ADV组)139例。两组患者基线人口学指标与临床指标差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。HBeAg阳性患者中,TDF组患者HBV DNA < 20 IU/ml患者比率显著高于ADV组患者(55.3% vs. 20.0%; $\chi^2 = 20.750$, $P < 0.001$);同样在HBeAg阳性患者中,TDF组患者HBV DNA < 20 IU/ml患者比率显著高于ADV组患者(86.2% vs. 62.7%; $\chi^2 = 20.750$, $P = 0.003$)。ALT复常率在HBeAg阳性(84.5% vs. 80.5%; $\chi^2 = 0.406$, $P = 0.524$)与阴性CHB患者(84.2% vs. 80.7%; $\chi^2 = 0.243$, $P = 0.622$)组中差异均无统计学意义。HBeAg阳性组患者TDF组与ADV组的HBeAg阴转率(5.6% vs. 12.8%; $\chi^2 = 2.335$, $P = 0.126$)和HBsAg阴转率(1.4% vs. 3.8%; $\chi^2 = 0.182$, $P = 0.670$)差异均无统计学意义。HBeAg阴性组患者无HBsAg阴转病例。TDF组与ADV组患者不良事件和不良反应发生率差异均无统计学意义(P 均> 0.05)。**结论** 国产TDF制剂治疗中国HBeAg阳性和阴性的CHB患者抑制HBV效果优于ADV且安全耐受性良好,可作为我国CHB患者的抗病毒治疗首选方案之一。

【关键词】 替诺福韦酯; 阿德福韦酯; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型

Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese treatment naive patients with chronic hepatitis B for 48 weeks: a randomized, double-blinded, controlled study Yang Song¹, Xing Huichun¹, Yu Yanyan², Cao Jianbiao³, Chen Liang⁴, Lu Wei⁵, Li Xu⁶, Chen Xinyue⁷, Yang Yongping⁸, Wang Maorong⁹, Shen Baosheng¹⁰, Cheng Jun¹. ¹Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ²Department of Infectious Diseases, Peking University The First Hospital, Beijing 100034, China; ³Therapy Center for Liver Diseases, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100700, China; ⁴First Department of Hepatitis, Public Health Clinical Center of Fudan University, Shanghai 201508, China; ⁵Institute of Liver Diseases, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China; ⁶Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ⁷Department of Liver Disease, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.04.001

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2015-3-108);北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(No. ZY201402);首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2014-2-2172)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心¹;100034 北京,北京大学第一医院感染疾病科²;100700 北京,陆军总医院全军肝病治疗中心³;201508 上海,复旦大学附属公共卫生临床中心肝炎一科⁴;300192 天津,天津市第二人民医院天津市肝病医学研究所⁵;230022 合肥市,安徽医科大学第一附属医院感染科⁶;100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院肝病综合科⁷;100853 北京,中国人民解放军第三〇二医院肝脏肿瘤诊疗与研究中心⁸;210002 南京,解放军第81医院全军肝病中心⁹;453100 新乡是,新乡医学院第一附属医院感染疾病科¹⁰

通讯作者:成军, Email: chengj0817@sina.cn

100069, China; ⁸Liver Tumor Diagnosis, Treatment and Research Center, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; ⁹Center for Liver Diseases, The 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, China; ²Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China

Corresponding author: Cheng Jun, Email: chengj0817@sina.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety profiles of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs adefovir dipivoxil (ADV) for Chinese patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** In this randomized, double-blind, controlled study, patients with CHB received TDF or ADV (ratio for 1 : 1) once daily for 48 weeks were assigned, randomly. The primary efficacy end point was plasma HBV DNA level < 20 IU/ml at week 48. The levels of HBV DNA decrease, ratios of ALT normalization, HBsAg loss and seroconversion and HBeAg loss and seroconversion, while the adverse events and adverse effects were also compared between patients in TDF group and ADV group. **Results** Total of 267 patients were enrolled, among whom, there were 141 patients in TDF group and 139 patients in ADV group. The baseline characteristics were comparable between the two groups (P all > 0.05). At week 48, virological responses occurred in more HBeAg positive patients with TDF treatment than patients with ADV treatment (55.3% vs. 20.0%; $\chi^2 = 20.750$, $P < 0.001$) and in more HBeAg negative patients with TDF treatment than patients receiving ADV treatment (86.2% vs. 62.7%; $\chi^2 = 20.750$, $P = 0.003$). There were no significant difference in ratio of ALT normalization in both HBeAg positive (84.5% vs. 80.5%; $\chi^2 = 0.406$, $P = 0.524$) and negative groups (84.2% vs. 80.7%; $\chi^2 = 0.243$, $P = 0.622$). In HBeAg positive group, there were no significant difference in ratio of HBeAg loss (5.6% vs. 12.8%; $\chi^2 = 2.335$, $P = 0.126$) and HBsAg loss (1.4% vs. 3.8%; $\chi^2 = 0.182$, $P = 0.670$). No case in HBeAg negative group lost HBsAg after 48 weeks therapy. Safety profiles including incidence of adverse events and adverse effects were compared between TDF and ADV groups with no significant difference (P all > 0.05). **Conclusions** Among Chinese CHB patients with HBeAg positive and negative, TDF had superior antiviral efficacy with a similar safety profile compared with ADV through 48 weeks.

【Key words】 Tenofovir disoproxil fumarate; Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus

替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate,

资料与方法

TDF) 是国内外慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 相关指南推荐的一线药物之一^[1-2]。TDF全球III期临床试验表明, TDF治疗48周时HBeAg阳性CHB患者中HBV DNA < 400拷贝/ml比率为76%, HBeAg血清学转换率为21%, ALT复常率为68%。在HBeAg阴性CHB患者中HBV DNA < 400拷贝/ml比率为93%, ALT复常率为76%^[3]。TDF治疗中国CHB患者48周HBeAg阳性与阴性的CHB患者HBV DNA < 400拷贝/ml比率分别为76.7%和96.8%^[4]。TDF治疗CHB患者长期随访数据也表明TDF可持续抑制HBV DNA复制, 改善患者肝组织学且迄今为止尚无明确的TDF耐药报道^[5-6]。为进一步明确国产TDF制剂治疗中国CHB患者的疗效与安全性, 现进行了一项以阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 为对照评价TDF治疗CHB的有效性与安全性的随机、双盲、阳性对照、多中心临床研究 (ChiCTR临床试验注册号: ChiCTR-TRC-12002126)。

一、研究设计

研究共纳入10个中心, 总计治疗96周, 选择ADV为对照药物; 其中前48周采用随机、双盲双模拟、阳性对照设计研究, 试验组患者接受TDF 300 mg/d + ADV模拟剂的治疗, 对照组患者接受ADV 10 mg/d + TDF模拟剂的治疗 (TDF与ADV及模拟剂均由安徽贝克生物制药有限公司提供)。48周后进入开放研究, 两组患者均服用TDF抗病毒治疗至96周。研究采用动态随机的方差最小化法, 根据患者HBeAg状态及ALT水平 (> 4 × ULN与≤ 4 × ULN) 进行分层, 应用DAS电子化中央随机系统按照1 : 1比例分配随机号和配发药物。

本研究的双盲研究阶段的第4周及每12周评价患者疗效及安全性, 揭盲后每24周进行疗效与安全性评价, 总计疗程96周。本研究严格遵守《赫尔辛

基宣言》和《临床试验质量管理规范》进行, 入组患者需签署书面知情同意书, 研究方案经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准。

二、研究人群

患者入组标准: 年龄18~60岁; HBsAg阳性 ≥ 24 周, 入选前6个月内至少有2次ALT $> 1 \times \text{ULN}$; HBeAg阳性患者HBV DNA $\geq 2 \times 10^4 \text{ IU/ml}$ 且ALT水平在 $2 \sim 10 \times \text{ULN}$; HBeAg阴性患者要求HBV DNA $\geq 2 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ 且ALT水平在 $1.5 \sim 10 \times \text{ULN}$ 。排除标准包括: 既往应用过核苷(酸)类似物或干扰素抗HBV治疗; 肝细胞癌; 肝功能失代偿; 合并其他现症嗜肝病毒感染、其他肝脏疾病或HIV感染; 孕妇、哺乳期妇女或近两年内有生育计划者。

三、疗效指标

本研究主要疗效指标为两组患者治疗48周HBV DNA低于检测下限患者比率; 其中HBV DNA采用罗氏COBAS Taqman HBV检测试剂盒检测(定量检测下限为 20 IU/ml)。次要评价指标包括治疗48周HBV DNA < 400 拷贝/ml患者比率; 治疗48周HBV DNA下降幅度; 治疗48周后ALT复常率; HBeAg阳性患者48周HBeAg消失率及血清学转换率与两组患者HBsAg转阴率。

四、安全性与耐药分析

每次随访均进行临床安全性评估; 实验室安全性评估比较治疗前后的血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等的变化。病毒学突破定义为HBV DNA水平比治疗中最低点上升 $1 \log \text{ IU/ml}$ 并复测确认。病毒学突破患者留取血清样本采用PCR产物直接测序法进行耐药检测。

五、统计学处理

参照相关文献进行样本量估算, 最终确定总体样本量为320例, 其中TDF组与ADV组各160例(HBeAg阳性与阴性患者各80例)。经筛选后入组服用试验药物, 并至少有1次基线和基线后观察评价数据患者均纳入全分析集(FAS)分析, 完成48周治疗患者纳入符合方案集(PPS)分析; 经筛选入组至少接受1次治疗且有安全性指标记录全部患者纳入安全数据集(SS)分析。描述性统计人口学资料及其他基线特征值; 疗效指标分析中定性指标比较采用卡方检验或Fisher精确概率法比较组间差异; 定量指标表采用 t 检验比较组间差异; 所有疗效评价均以FAS集分析为主。对SS集进行安全性分析并进行两组比较。采用SAS 9.2软件分析。统计检验均采用

双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计意义。

结 果

一、患者的一般情况

2012年3月至2013年3月共筛选患者427例, 其中322例患者进入随机; 最终试验组141例患者服用药物(HBeAg阳性与阴性组分别为76例和65例), 126例患者完成48周随访(HBeAg阳性与阴性组分别为70例和56例); ADV组139例患者服用药物(HBeAg阳性与阴性组分别为80例和59例), 134例患者完成48周随访(HBeAg阳性与阴性组分别为77例和57例)(见图1); 在HBeAg阳性与阴性组中, TDF组与ADV组患者基线人口学指标与临床指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05 , 见表1)。

二、病毒学应答

HBeAg阳性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者HBV DNA $< 20 \text{ IU/ml}$ 患者比率分别为42/76 (55.3%)和16/80 (20.0%), 两组差异具有统计学意义($\chi^2 = 20.750$, $P < 0.001$)。治疗48周HBeAg阴性CHB患者中, TDF组与ADV组患者HBV DNA < 400 拷贝/ml患者比率分别为53/76 (69.7%)和22/80 (27.5%), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 27.853$, $P < 0.001$)(见表2)。两组患者治疗12、24、36与48周HBV DNA下降情况如图2所示, TDF组患者在各时间节点HBV DNA下降均优于ADV组(P 均 < 0.05)。

HBeAg阴性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者HBV DNA $< 20 \text{ IU/ml}$ 患者比率分别为56/65 (86.2%)和37/59 (62.7%), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 20.750$, $P = 0.003$)。治疗48周HBeAg阴性CHB患者中, TDF组与ADV组患者HBV DNA < 400 拷贝/ml患者比率分别为58/65 (89.2%)和48/59 (81.4%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.546$, $P = 0.214$)(见表2)。两组患者治疗12、24、36与48周HBV DNA载量下降情况如图3所示, TDF组患者在各时间节点HBV DNA水平与ADV组均无显著性差异(P 均 > 0.05)。

三、生化学应答

HBeAg阳性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者ALT复常率分别为60/71 (84.5%)和62/77 (80.5%), 差异无统计学意义($\chi^2 =$

0.406, $P = 0.524$)。两组患者治疗12、24、36与48周ALT下降情况如图4所示, TDF组患者在各时间节点ALT下降与ADV组无显著性差异(P 均 > 0.05)。

治疗48周HBeAg阴性CHB患者中, TDF组与ADV组患者ALT复常率分别为48/57 (84.2%)和46/57 (80.7%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.243$, $P = 0.622$) (见表2)。两组患者治疗12、24、36与48周ALT下降情况如图5所示, TDF组患者在各时间节点ALT下降与ADV组无显著性差异(P 均 $>$

0.05)。

四、血清学应答

HBeAg阳性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者HBeAg阴转率分别为4/72 (5.6%)和10/78 (12.8%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.335$, $P = 0.126$)。HBeAg阳性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者HBeAg血清学转换率分别为3/76 (3.9%)和8/80 (10.0%), 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.184$, $P = 0.140$)。HBeAg阳性CHB患者治疗48周, TDF组与ADV组患者HBsAg阴转率分别



注: FAS: 全分析集, 指经筛选后入组服用了试验药物, 并至少有1次基线和基线后观察评价数据患者; SS: 安全数据集, 指经筛选入组至少接受1次治疗且有安全性指标记录全部患者。PPS: 符合方案集患者, 指完成48周治疗患者

图1 患者入组流程图

表1 患者基线人口学指标与临床指标比较 (FAS 集分析)

基线指标	HBeAg阳性患者		HBeAg阴性患者	
	试验组 (76例)	对照组 (80例)	试验组 (65例)	对照组 (59例)
年龄 [岁, M (R)]	31.4 (18.0~59.0)	30.1 (18.0~51.0)	40.2 (20.0~58.0)	41.2 (21.0~59.0)
性别 [例 (%)]				
男性	49 (64.5)	63 (78.8)	51 (78.5)	39 (66.1)
女性	27 (35.5)	17 (21.3)	14 (21.5)	20 (33.9)
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	168 \pm 8	169 \pm 7	169 \pm 6	168 \pm 7
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	65.5 \pm 12.1	65.5 \pm 12.0	68.6 \pm 11.9	68.3 \pm 10.9
家族史 [例 (%)]	33 (43.4)	26 (32.5)	19 (29.2)	18 (30.5)
HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	7.23 \pm 0.65	7.34 \pm 0.64	5.86 \pm 1.04	5.72 \pm 1.01
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	154 \pm 70	161 \pm 85	164 \pm 102	145 \pm 84
ALT $> 4 \times$ ULN [例 (%)]	29 (38.2)	30 (37.5)	24 (36.9)	20 (33.9)

为1/72（1.4%）和3/78（3.8%），差异无统计学意义（ $\chi^2=0.182$ ， $P=0.670$ ）。HBeAg阴性组患者治疗48周，两组患者均无HBsAg阴转患者病例。

五、安全性与耐药结果

研究期间不良反应发生情况如表3所示。TDF组共发生84例（51.9%）不良反应，ADV组发生75例（47.2%）不良反应，两组不良反应发生率差异无统计学意义（ $\chi^2=0.704$ ， $P=0.402$ ）。TDF

组共14例（8.6%）发生不良反应，ADV组18例（11.3%）发生不良反应，两组不良反应发生率差异无统计学意义（ $\chi^2=0.642$ ， $P=0.423$ ）。研究期间无患者出现血磷< 2 mg/dl；无患者出现血肌酐升高至≥ 2 mg/dl或较基线升高> 0.5 mg/dl。研究期间ADV组患者有2例患者出现病毒学突破，PCR产物直接测序未提示ADV耐药，换用TDF治疗后HBV DNA低于检测下限；TDF组患者无病毒学突

表 2 治疗 48 周两组患者疗效指标（FAS 集分析）

疗效指标	BeAg阳性患者				HBeAg阴性患者			
	试验组 (76例)	对照组 (80例)	统计量	P值	试验组 (65例)	对照组 (59例)	统计量	P值
HBV DNA								
< 20 IU/ml [例 (%)]	42 (55.3)	16 (20.0)	$\chi^2=20.750$	< 0.001	56 (86.2)	37 (62.7)	$\chi^2=20.750$	0.003
< 400 拷贝/ml [例 (%)]	53 (69.7)	22 (27.5)	$\chi^2=27.853$	< 0.001	58 (89.2)	48 (81.4)	$\chi^2=1.546$	0.214
较基线下降log ₁₀ IU/ml ($\bar{x} \pm s$)	-5.24 ± 1.65	-3.75 ± 1.74	$t=5.497$	< 0.001	-4.19 ± 1.55	-3.93 ± 1.33	$t=1.026$	0.307
ALT复常 [例 (%)]	71 (84.5)	77 (80.5)	$\chi^2=0.406$	0.524	48 (84.2)	46 (80.7)	$\chi^2=0.243$	0.622
HBeAg [例 (%)]								
消失	4 (5.6)	10 (12.8)	$\chi^2=2.335$	0.126	NA	NA	NA	NA
血清学转换	3 (3.9)	8 (10.0)	$\chi^2=2.184$	0.140	NA	NA	NA	NA
HBsAg [例 (%)]								
消失	1 (1.4)	3 (3.8)	$\chi^2=0.182$	0.670	0.0	0.0	—	1.000
血清学转换	0 (0.0)	2 (2.6)	—	0.499	0.0	0.0	—	1.000

注：“—”：无相关数据

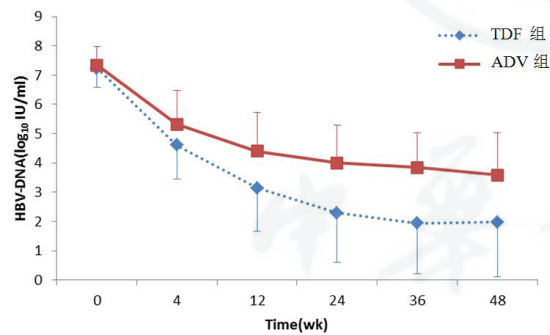


图2 HBeAg阳性患者治疗48周两组HBV DNA动态下降情况

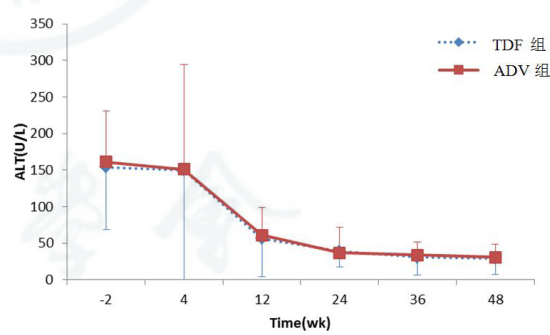


图4 HBeAg阳性患者治疗48周两组ALT动态下降情况

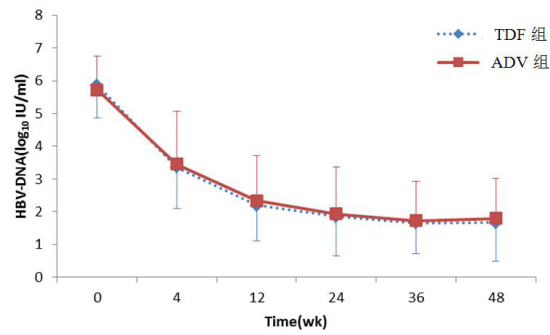


图3 HBeAg阴性患者治疗48周两组HBV DNA下降情况

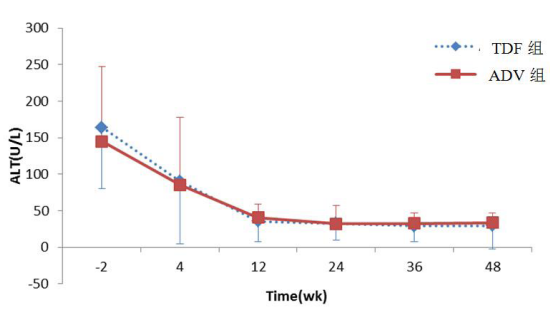


图5 HBeAg阴性患者治疗48周两组ALT动态下降情况

破病例。

讨 论

慢性乙型肝炎治疗的关键为抗病毒治疗,目前国内外相关指南均推荐TDF作为一线治疗方案治疗^[1-2]。进口TDF制剂的全球及中国注册临床研究均表明,TDF可强效抑制HBV复制且安全耐受性良好^[3-4]。为进一步验证国产TDF制剂治疗中国CHB患者的疗效与安全性,本课题组进行了此项研究。结果表明,国产TDF制剂可显著抑制HBV复制,55.3%的HBeAg阳性患者与69.7%的HBeAg阴性患者经过48周治疗后实现病毒学应答(HBV DNA < 20 IU/ml),显著优于ADV治疗患者(P 均< 0.05)。本研究仅纳入NAs初治患者且将主要治疗终点为HBV DNA < 20 IU/ml,符合当前国内外相关指南追求尽可能地抑制HBV复制的目标以及初治患者尽可能选择TDF与ETV等药物的要求^[1]。就HBV DNA抑制水平而言,HBeAg阳性患者中,经过48周治疗TDF组患者HBV DNA载量下降水平优于ADV组(P < 0.001),但在HBeAg阴性患者中两组患者HBV DNA载量下降水平差异无统计学意义,考虑与HBeAg阴性组患者基线HBV DNA载量相对较低有关,这也体现TDF对于基线高病毒载量患者的抗病毒治疗优势。

就生化学应答而言,TDF国产制剂治疗HBeAg阳性和阴性CHB患者48周,分别有84.5%和84.2%患者获得生化学应答,此结果与TDF进口制剂的国际与国内临床研究结果相当^[3-4]。本研究中TDF组患者ALT复常率较ADV组患者差异无统计学意义,这与国内TDF进口制剂治疗CHB患者的临床研究结果类似^[4]。

本研究中HBeAg阳性患者经TDF与ADV治疗48周,分别有5.6%和12.8%患者获得HBeAg阴转(P = 0.126),差异无统计学意义,这与进口TDF全球与中国的注册临床研究结果一致。随着TDF应用的逐渐推广,部分研究试图明确TDF治疗HBeAg阳性CHB患者HBeAg阴转或血清学转换的预测因素。如Yang等^[5]报道基线高血清ALT水平及治疗24周HBsAg下降可预测TDF治疗患者血清学转换;Boyd等^[6]报道在HIV/HBV共感染者中,治疗前2年HBeAg定量可预测患者长期TDF治疗的HBeAg阴转。但Hou等报道基线ALT水平、HBV基因型以及

HBsAg定量下降等与TDF治疗患者HBeAg血清学转换显著相关。因此,TDF等核苷(酸)类似物治疗CHB患者的应答预测因素尚需进一步探索。

本研究中HBeAg阳性患者经TDF与ADV治疗48周,分别有1.4%和3.8%患者获得HBsAg阴转(P = 0.670),但HBeAg阴性组无患者实现HBsAg阴转。目前相关指南中CHB患者的抗病毒治疗建议对于部分适合的患者应尽可能追求CHB的临床治愈,即停止治疗后持续的病毒学应答、HBsAg消失,并伴有ALT复常和肝脏组织学的改善^[1]。Buti等^[7]报道TDF治疗7年,仅有11.8%的HBeAg阳性患者实现HBsAg阴转,而HBeAg阴性患者仅有0.3%的患者实现HBsAg阴转。因此,对于TDF治疗的CHB患者如追求临床治愈的目标需延长疗程,必要时可考虑在TDF治疗基础上采取个体化治疗以优化抗病毒疗效^[18-20]。

TDF的耐药问题是临床关注的热点,近年来不断有研究报道发现导致TDF敏感性下降的HBV反转录酶区变异。如Villet等^[8]即通过表型耐药分析提示rtA181T变异可导致TDF的IC₅₀升高2~3倍,而rtA181T + rtN236T变异则可导致TDF的IC₅₀升高6倍。最近Murakami等^[9]研究也提示rtN236T可能会导致TDF的敏感性下降。Qin等^[10]报道用体外细胞表型分析、小鼠动物模型来证实,rtP177G与rtF249A变异会导致HBV对TDF敏感性下降,同时用模型分析来证实这两个位点存在于聚合酶上与模板和核苷酸相互作用的位点的可能性。但TDF的耐药位点仍未得到广泛认可,与既往研究结果相似,本研究中TDF组患者治疗48周无病毒学突破病例^[3-4, 10];而2例ADV治疗失败患者换用TDF后再次实现病毒学应答也提示TDF不仅对核苷(酸)类似物初治患者有效,对经治患者同样有良好的病毒抑制作用^[11-13]。

本研究中TDF治疗CHB患者安全耐受性良好,TDF组患者不良反应发生率与ADV组相当(P > 0.05);尤其是备受关注的TDF治疗相关血肌酐升高及血磷下降问题^[14-15]。本研究中无患者出现血磷< 2 mg/dl且无患者出现血肌酐升高至≥ 2 mg/dl或较基线升高> 0.5 mg/dl,与既往研究结果类似^[3-4, 7]。但仍建议对于CHB患者,尤其是存在肾脏与骨骼损伤高危因素且需要长期治疗患者在应用TDF治疗期间注意患者血磷及肾功能监测^[16-17]。

因此,国产TDF制剂治疗中国HBeAg阳性与阴

性的CHB患者可有效抑制HBV, 且疗效优于ADV; TDF治疗48周安全耐受性良好, 且无耐药发生; 可作为我国CHB患者的抗病毒治疗首选方案之一。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2015, 9(5):570-589.
- 2 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1):1-98.
- 3 Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23):2442-2455.
- 4 Hou JL, Gao ZL, Xie Q, et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(2):85-93.
- 5 Yang J, Chen J, Ye P, et al. HBsAg as an important predictor of HBeAg seroconversion following antiviral treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. *J Transl Med*, 2014, 12:183.
- 6 Boyd A, Maylin S, Gozlan J, et al. Use of hepatitis B surface and "e" antigen quantification during extensive treatment with tenofovir in patients co-infected with HIV-HBV[J]. *Liver Int*, 2015, 35(3):795-804.
- 7 Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5):1457-1464.
- 8 Villet S, Pichoud C, Billioud G, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5):747-755.
- 9 Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones[J]. *J Infect*, 2016, 72(1):91-102.
- 10 Qin B, Budeus B, Cao L, et al. The amino acid substitutions rtP177G and rtF249A in the reverse transcriptase domain of hepatitis B virus polymerase reduce the susceptibility to tenofovir[J]. *Antiviral Res*, 2013, 97(2):93-100.
- 11 Svarovskaia ES, Curtis M, Zhu Y, et al. Hepatitis B virus wild-type and rtN236T populations show similar early HBV DNA decline in adefovir refractory patients on a tenofovir-based regimen[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(2):131-140.
- 12 Berg T, Marcellin P, Zoulim F, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4):1207-1217.
- 13 Kim JH, Ahn SH, Ko SY, et al. The efficacy of tenofovir-based therapy in patients showing suboptimal response to entecavir-adeфовir combination therapy[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(2):241-249.
- 14 Kim JH, Jung SW, Byun SS, et al. Efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide-naïve patients with genotype C chronic hepatitis B in real-life practice[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(6):1228-1234.
- 15 Bunchornatavakul C, Taweewattanakitbavorn V, Atsawarungruangkit A. Bone mineral density and renal function in chronic hepatitis B patients receiving nucleotide versus nucleoside analogs: a pilot prospective study[J]. *J Med Assoc Thai*, 2016, 99(Suppl 2):S1-S8.
- 16 Carnovali M, Banfi G, Mora S, et al. Tenofovir and bone: age-dependent effects in a zebrafish animal model[J]. *Antivir Ther*, 2016. [Epub ahead of print]
- 17 Shin JH, Kwon HJ, Jang HR, et al. Risk factors for renal functional decline in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(1):e2400.
- 18 Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen loss in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6):1228-1237.
- 19 Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and Peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1):134-144.
- 20 Atay K, Hatemi C, Canbakan B, et al. Five-year results of oral antiviral therapy in HBeAg-negative chronic Hepatitis B[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(3):279-283.

(收稿日期: 2016-02-27)

(本文编辑: 孙荣华)

杨松, 邢卉春, 于岩岩, 等. 替诺福韦酯对照阿德福韦酯初治的中国慢性乙型肝炎患者48周的随机、双盲、对照研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2016, 10(4):385-391.